

УДК 616.36-003.826-036-07:575.174.015.3

Е. Н. Сницаренко^{1,2}, Н. С. Брановицкая², А. Л. Калинин²

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека»,

² Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Беларусь

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PNPLA3 В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – состояние, связанное, в первую очередь, с избыточным накоплением жира в печени, которое может варьировать от незначительных степеней выраженности до стеатоза и стеатогепатита. Роль в развитии данного состояния играют несбалансированная диета, богатая углеводами и насыщенными жирными кислотами, а также низкая физическая активность, способствующие набору избыточного веса в абдоминальной области.

Однако исследования последних 10 лет показывают, что функциональность белков, отвечающих за метаболизм жирных кислот, равно как и выраженность их экспрессии, могут вносить определенный вклад не только в развитие самой НАЖБП, но и в дальнейшую прогрессию данного состояния до фиброза и цирроза с возможной гепатоцеллюлярной карциномой.

Помимо роли образа жизни и характера питания, последние исследования подчеркивают роль генетического звена в развитии и прогрессировании заболевания. Полиморфизмы генов PNPLA3, влияя на функциональность экспрессируемых ими белков, приводят к изменению метаболизма жирных кислот в печени, что, в свою очередь, ведет к развитию неалкогольной жировой болезни печени и ее прогрессии.

Ген PNPLA3 кодирует белок адипонутрин, который крайне активно экспрессируется в клетках сетчатки глаза и stellatных клетках печени. Экспрессия белка в stellatных клетках значительно превосходит таковую в гепатоцитах. Активность данного гена регулируется уровнем ретинола в клетке: чем выше его содержание в клетке, тем ниже экспрессия данного гена, инсулин, напротив, обладает активирующим воздействием.

Экспрессируемый белок адипонутрин в stellatных клетках обладает выраженной гидролитической активностью по отношению к ретинолу и лизофосфатидной кислоте и участвует в образовании липидных капель. При мутации PNPLA3 rs738409 (I148M) замена изолейцина на метионин приводит к изменению конформации активного центра таким образом, что субстрат более не способен связаться с ним.

Вышеописанные изменения и приводят к избыточному накоплению жиров в клетках печени. Фенотипические проявления данного полиморфизма связываются с повышенным индексом массы тела, печеночным ожирением и стеатозом и повышением уровня биохимических показателей, например аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансфераза (АСТ). У мужчин отмечается более выраженная НАЖБП, т.к. эстроген у женщин оказывает протективный эффект и снижает негативное влияние данной мутации.

Полиморфизм rs738409 способен влиять на развитие неалкогольного стеатогепатита и фиброза, а в дальнейшем и цирроза у пациентов с НАЖБП.

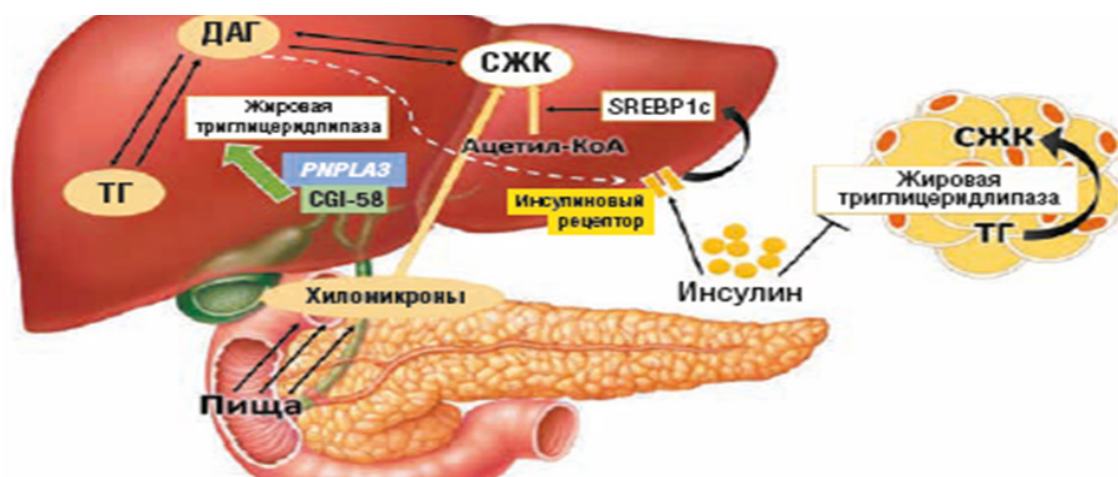


Рисунок 1. – Метаболизм липидов в печени и роль PNPLA3

Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на развитие и прогрессирование НАЖБП исследовали в ряде стран мира и в различных популяциях. Полиморфизм rs738409 является одним из самых изученных в контексте влияния на возникновение и развитие НАЖБП. У детей наличие полиморфизма PNPLA3 также связано с развитием НАЖБП и повреждением печени в раннем возрасте. Также известны и конформационные изменения в самом адипонутрине, приводящие к нарушению его работы в печени.

Цель

Оценить влияние полиморфизма гена PNPLA3 на развитие и течение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов группы наблюдения НАЖБП.

Материал и методы

В исследование включено 70 пациентов (женщин – 41, мужчин – 29) в возрасте от 19 до 76 лет с установленным диагнозом НАЖБП. Пациентам выполняли стандартные лабораторные и инструментальные исследования, а также проводили оценку структурных изменений печени при помощи эластометрии сдвиговых волн (УЭСВ). Определяли полиморфизм гена PNPLA3 I148M (rs738409 C>G) в образцах крови пациентов.

Результаты исследования

Гомозиготный тип мутации гена PNPLA3 (1-я группа) выявлен у 25 человек (36,6 %), из них женщин 15 (60 %), гетерозиготный вариант (2-я группа) – у 12 человек (17,2 %), не обнаружено мутации (3-я группа) у 33 человек (47,2 %). Значимых различий между исследуемыми в группах при оценке основных параметров метаболического синдрома не выявлено.

У носителей гомозиготного варианта мутации отмечался более высокий уровень АЛТ по сравнению с носителями гетерозиготного варианта мутации и без нее. Также при гомозиготном варианте мутации гена PNPLA3 выявлены более высокие показатели стеатоза печени, чем у пациентов без мутации. Эффективность лечения также ниже у пациентов носителей гомозиготного варианта мутации.

Выводы

У пациентов с НАЖБП группы наблюдения полиморфизм гена PNPLA3 определяет более агрессивное течение заболевания, проявляющееся развитием лабораторного синдрома цитолиза и выраженного стеатоза печени, особенно в случае гомозиготного варианта мутации и затруднениям в терапии.

Дальнейшее изучение полиморфизма генов у пациентов с НАЖБП позволит своевременно выявлять лиц с высоким риском неблагоприятного течения НАЖБП и разработать методы скрининга и лечения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза / Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан, В. А. Ахмедов, Д. Г. Новиков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 11. – Р. 24–32.
2. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 6. – С. 31–41.
3. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / А. С. Тихомирова, В. А. Кисляков, И. Е. Байкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – № 2. – С. 85–88.

УДК 616.45-006.3.04-071

М. М. Сулейко

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ПРИ ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ПРАВОГО НАДПОЧЕЧНИКА

Введение

Первичные опухоли надпочечников относятся к одному из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии. Оценить точную распространенность и выявляемость образований надпочечников в популяции достаточно сложно. Тем не менее по данным аутопсийных исследований их распространенность составляет 1,4–1,7 %. [5].

Наиболее актуальной является классификация, основанная на цитогенетическом принципе [6].

I. Эпителиальные опухоли коры надпочечников: аденома, карцинома.

II. Мезенхимальные опухоли: миелиопома, липома, фиброма, ангиома.

III. Опухоли мозгового слоя надпочечников: феохромоцитома, нейробластома, ганглиома, симпатогониома.

Крайне редко в надпочечниках могут встречаться гемангиомы, ангиосаркомы, лимфангиомы, лейомиомы, лейомиосаркомы, лимфомы, опухоли стромы гонадального тяжа, первичные меланомы. Первичная лейомиосаркома надпочечника – очень редкая мезенхимальная опухоль, развивающаяся из гладкомышечных клеток стенки центральной надпочечниковой вены или ее ветвей, поэтому опухоли склонны к инвазии нижней поллой вены и тромбозу [1]. Подавляющее большинство опухолей характеризуется быстрым ростом, что затрудняет диагностику заболевания на ранних стадиях. В англоязычной литературе опубликовано менее 50 случаев лейомиосаркомы надпочечника [2].

Для лейомиосаркомы надпочечников характерен широкий спектр симптомов, что связано со сдавлением соседних органов или метастазированием в кости, легкие и печень. Одной из наиболее частых жалоб у пациентов с лейомиосаркомой надпочечников является боль в боку или в животе (83 %). Другие симптомы в виде наличия отеков